

## Kongenitális és metabolikus myopátiák

**Dr. Kóbor Jenő**

SZTE ÁOK Gyermekgyógyászati Klinika és Gyermekegészségügyi  
Központ, Szeged

A mindennapi klinikai gyakorlatban gyakori kérdés izomhypotóniával, gyengeséggel illetve mozgásfejlődési elmaradással, megrekedéssel jelentkező csecsemők, gyermekek vizsgálata, megítélése. Első megfontolásunk annak eldöntésére irányul, hogy a tünetegyüttes a központi idegrendszer vagy a periféria, az ún. alsó motoros egység sérülésére vezethető vissza. Ismert ugyanis, hogy az agy egyes területei az izomtónusra facilitáló, mások gátló hatást gyakorolnak, s ha az utóbbi sérül, izomhypotónia jelentkezik (gyengeséggel vagy a nélkül). Ha ez kizárható, a perifériás idegrendszer – a gerincvelői motoneuron, az ideggyök, a perifériás ideg, a neuromuszkuláris transzmisszió, vagy maga az izom – sérülése jön szóba. Az elsődleges izombetegségek között a viszonylag gyakoribb izomdisztrófiák mellett ritkábban előforduló betegség csoportok a gyulladásos (dermatomyositis, polymyositis), az endokrin eredetű (pl. hypothyreosis), a toxikus, valamint a kongenitális és az ún. metabolikus myopátiák csoportja. Jelen ismertetésben a két utóbbi csoportról lesz szó.

### *Kongenitális myopátiák*

A kongenitális myopátiák az izmok intrinszik betegségei, melyek klinikailag hasonló tünetekkel, de eltérő, az egyes betegségekre jellemző izom szövettani képpel jelentkeznek. Bár hátterükben egyre több genetikai eltérés derül ki, ezek sokszor átfedést mutatnak a klinikopatológiai megjelenés alapján körvonalazódó képtől, így a betegségek azonosítása – és elnevezése is – egyelőre még a szövettani lelet alapján történik.

A vezető közös tünetek a következők: 1. Tünetkezdet születéskor, vagy röviddel utána („floppy infant”), kezdődhetnek azonban néha gyer-

mek (mérsékeltebb súlyosság) vagy felnőtt korban (enyhe lefolyás). 2. Hypotónia, izomgyengeség, jellegzetes, hogy a proximális izomcsoportok jobban érintettek, mint a disztálisak. 3. A mozgásfejlődés késlekedik. 4. Az ínreflexek közepesen élénkek vagy csökkentek. 5. Lefolyásuk legtöbbször statikus, nonprogresszív, néha javulhatnak, ritkán azonban rapidan halálosak is lehetnek. 5. A szérum CK legtöbbször normál vagy enyhén emelkedett, 6. az EMG gyakran myopátiás mintát, néha egyéb eltérést is mutat.

A kongenitális myopátiáknak sok formája ismert. Elsőként a centrális mag (central core) betegséget írták le 1956-ban, azóta körülbelül 40 különböző típust körvonalaztak. Gyakoriságuk csak durva becsléssel ítéltethető meg. Egy vizsgálatban 250, 2 hónapos kor előtt vett izombiopsziás anyagból 35 csecsemőnél (14%) derült ki ilyen kórkép. Ugyanezen vizsgálók 20 év alatt 180 kongenitális myopátiás beteget azonosítottak, ezek 20%-ánál állt fenn nemalin myopátia. Ha ezt egybevetjük a nemalin myopátia egy másik közlésben becsült 1:50.000 incidenciájával, akkor a kongenitális myopátiák együttes gyakorisága kb. 1:10 000-re tehető. Fellelésükhöz szükséges lenne több izombiopszia végzése.

Jelen ismertetésben csak a gyakoribb formákkal foglalkozunk: 1. centrális mag (central core) betegség (16%), 2. nemalin (20%), 3. centronukleáris/myotubuláris myopátia (14%), 4. multi/mini-core betegség (10%), 5. rost típus diszproporciós myopátia (21%), 6. egyéb (19%).

### ***Centrális mag (central core) betegség – 1956, AD (AR?)***

Elnevezése az izomrostok keresztmetszeti képen, a rost közepén oxidatív festéssel aktivitásmentesnek mutató, kerek területek alapján történt (central core). Ezen helyeken, a dezintegrált kontraktilis rendszer helyén, filamentum alkotó fehérjéket mutattak ki (desmin, gamma-filamin, actin, antichymotripsin, caveolin, dystrophin, stb.).

A klinikai képet proximális vagy generalizált, nem progresszív izomgyengeség uralja, mely főként csecsemő, kisded kortól látható, de kezdődhet később is. A hypotónia és gyengeség jellemzően medenceövi, a mozgásfejlődés elmaradott. Emellett kontraktúrák (térdek, csípők), csontdeformitások (csípő-, patella ficam, kyphoscoliosis, pes cavus) és szív érintettség gyakori. Lefolyása statikus vagy lassan progrediál, legtöbbjük végül járóképes.

Minden beteg hajlamos malignus hypertermiára. Oka, hogy a „centrális mag” betegség genetikailag allél a malignus hypertermiával: mindkettőben a kalcium intracelluláris forgalmának szabályozásában részt



vevő ryanodine receptor (RYR1) (nevét egy növényi alkaloida ligandról kapta) kódolása hibás. A C-terminális közeli mutáció malignus hypertermiát, az N-terminális közeli mutáció „central core” betegséget eredményez.

### ***Multicore/minicore betegség – 1971, AR vagy sporadikus***

Szövettani képe az előző formához hasonló, de itt nagyobb számú és kisebb méretű dezorganizált, oxidatív aktivitásmentes terület látható. Bennük desmin,  $\gamma$ -filamin, myozenin, gelsolin, myosin, nebulin, tau, tubulin, ubiquitin, utrofin, stb. mutatható ki.

Klasszikus formáját súlyos újszülöttkori hypotonia jellemzi, mellette vezetően axiális (nyaki flexor), kisebb fokban végtag gyengeség észlelhető. A légzési (segédizom) gyengeség, valamint a motoros fejlődés késése is általános. Nonprogresszív, 2 éves korra legtöbbször járóképesek. Oftalmoplégias formájában ezek mellett a szemmozgások gyengesége mutatkozik, míg korai kezdetű megjelenése artrogripózis jelenléte miatt a „central core” myopátiához hasonló. Ismert disztális gyengeséggel és atrófiával járó lefolyás is.

A klasszikus formában selenoprotein-N gén mutációt mutattak ki, ez allél „korai gerinc merevséggel járó” kongenitális izomdisztrofiával (RSM1). Az artrogripózissal járó formában RYR1 mutációt találtak, ami magyarázza a klinikai átfedését a „central core” betegséggel, de felmerült az is, hogy a két tünetegyüttes ugyanazon hisztopatológiai folyamat más stádiuma lehet.

### ***Nemaline (rod) myopátia – 1963, 1:50 000?***

A „nemaline” fonalat, a „rod” pálcát jelent: ilyen alakú képletek mutatkoznak az izomrost keresztmetszetén 2–7 mm hosszan, szubsarkolemmálisan. Gömöri festéssel sötét kékeszöld, néha vörös megjelenésűek, NADH negatívak. Hasonló elváltozások azonban megfigyelhetők experimentális tenotómia után, kollagén betegségekben és AIDS-ben is.

Típusosan kora gyermekkorban jelentkezik. A gyengeség súlyossága proximális, nyaki flexor, disztális izomcsoport sorrendet követ, emellett az arc, a bulbáris beidegzésű izmok is érintettek. A légzési gyengeség éjszakai respirátort, a súlyos táplálási zavar percután gasztroenterosztóma (PEG) készítését teheti szükségessé. A motoros fejlődés lassú. Lefolyására a lassú progresszió, vagy a progresszió hiánya jellemző.

Kongenitális formája lehet súlyos: nincs mozgás, légzés, súlyos kontraktúrák és kongenitális törések észlelhető, máskor „intermedier”: gyermekkori légzési elégtelenség, nem tud ülni, járni, kontraktúrák itt is vannak. Ezek mellett leírták enyhébb, késői (gyermek, juvenilis és adult) kezdetű megjelenését is.

### ***Centronukleáris/myotubuláris myopátia – X, AD***

Újabb elnevezés a „centronukleáris”, ami az izomrost magvak központi (myofilamentum-mentes udvarral övezett) elhelyezkedésére utal. A régebbi név, „myotubuláris”, pedig arra, hogy ez a megjelenés az éretlen, a 8–15 hetes magzatban megfigyelhető izomra (myotube) hasonlít. Hasonló képe lehet azonban a kongenitális myotóniás disztrófiának is, ezért az kizárandó.

A jelentős klinikai heterogenitás mellett jellegzetes a szemmozgások gyengesége. Enyhébb, AD öröklésmentű formája (centronukleáris) kezdődhet a csecsemőkorban: a mozgás nem fejlődik, izomhypotonia észlelhető, nem progrediál, máskor felnőttkorban: enyhe-közepes fokú súlyos alsó végtag gyengeség. Súlyosabb, X-hez kötött formájában (myotubuláris) már az újszülött kortól jelentkezik az izomhypotonia, nyelészavar és kardiopulmonális tünetek, ezek általában az első életév végén légzési elégtelenség miatt fatális kimenetelűek.

### ***Rost típus diszproporciós myopátia – 1969***

A név arra utal, hogy az I. típusú rostok átmérője – szemben a normálisan lényegében azonos mérettel – itt legalább 12%-kal kisebbek a II. rostoknál. További kritérium az I/II rostarány eltolódása az I. rostok javára, legalább 80%-kal. Természetesen nem lehet jelen egyéb specifikus patológia (pl.izomrost degeneráció/regeneráció) sem.

Tekintettel arra, hogy ez a szövettani együttes sok egyéb betegségben is megfigyelhető, (globoid sejtes leukodisztrófia, nemalin myopátia, minicore myopátia, myotóniás izomdisztrófia, glikogenózis II. és III. típus, multiplex szulfatáz defektus, kongenitális hypotyreózis, főtális alkohol szindróma, Lowe szindróma, stb.), a rost típus diszproporciót egyes szerzők nem ismerik el önállóként, aspecifikus elváltozásnak tartják.

Tünetei a nemalin myopátiához hasonlóak: hypotrófiás izomzat, gyarapodási elmaradás, dolichocefália, gótikus szájpád, szkoliózis, fizioterápiára jól reagáló kongenitális kontraktúra. Csípőficam és szív



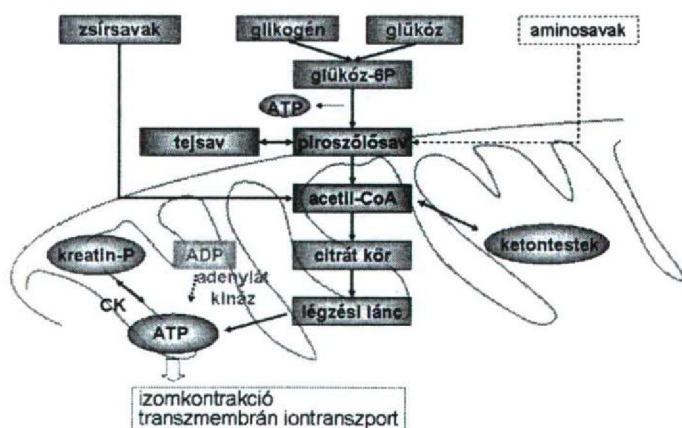
érintettség azonban ritka. A lefolyás az esetek negyedében súlyos: légzési elégtelenség miatt gyermekkorban halálos kimenetelű lehet.

### Metabolikus myopátiák

A metabolikus myopátiák jelentős izomérintettséggel járó anyagcsere betegségek, aktualitásukat a javuló diagnosztikai (pl. a klinikánkon elérhető vér MS/MS és vizelet GC/MS vizsgálatok jelentősége lipid tárolási myopátiákban) és terápiás (pl. az enzimpótló kezelés biztató eredményei Pompe kórban) lehetőségek indokolják.

Mivel az izom a leginkább energiaigényes szövetek közé tartozik, a tünetek hátterében az energiatermelés gliko(geno)lízis, zsírsav lebontás, pi-roszlósav katabolizmus, oxidatív foszforiláció) zavarai állnak (1. ábra). Gyakoriságuk változó: a glikogenózisok közé sorolható aldoláz. A defektust 1 betegen közölték, a  $\beta$ -oxidáció zavarai közé tartozó középláncú acyl-koenzimA-dehidrogenáz (MCAD) defektus incidenciája 1:6000–19000.

Ezen kórképekre együttesen a több szervi érintettség jellemző. Ez érthető, hiszen az energiatermelés zavara az izmon kívül más szövetekre is súlyosan hathat, minél nagyobb az energiaigénye, annál inkább. Az izom mellett a különböző betegségekben, változó formában és mértékben elsősorban a szív, máj, agy, vese érintettek. A variációknak többféle oka lehet annak: 1, az egyes enzimek szöveti expressziója és jelentősége eltérő, 2, sokszor eltérő alegységekből álló izoenzimek fordulnak elő és 3, eltérő lehet a reziduális enzimaktivitás mértéke is. Mint más anyagcsere és degeneratív betegségekben itt is sokszor megfigyelhetők infantilis, késő infantilis, juvenilis és adult típusok, legtöbbször csökkenő súlyossági fokkal.



1. ábra.  
Energiaforgalom

A metabolikus myopátiák tünetei – hasonlóan a többi anyagcsere betegséghez – az enzimblokktól disztálisán a blokk miatt ki nem alakuló metabolit hiányára, valamint a proximálisan kóros mértékben felhalmozódó anyagcsere termékek hatásaira vezethetők vissza. Az izom esetében az ATP kialakulásának elmaradása a döntő. Emiatt kontrakciós zavar, a membrán egyensúly és ingerlékenység zavara, a relaxáció zavara és az izomsejt integritásának zavara jön létre, ezek miatt gyengeség, fáradékonyság, izomgörcs, merevség, fájdalom, sejtpusztulás és myoglobínúria jelentkezhetnek. A felhalmozódó anyagcseretermékek másodlagos anyagcserehatásokat, enzim blokkokat hozhatnak létre, emellett felszaporodnak és lerakódnak az izomsejtekben.

Az izom energiatermelésének zavarai alapvetően 2 klinikai tünetegyüttes formájában jelentkeznek. Egyik esetben akut, reverzibilis, intermittáló tüneteket látunk: terhelés intolerancia, izomgörcsök, izompusztulás, súlyosabb esetben myoglobínúria annak további következményeivel. A másik tünetegyüttest állandóan fennálló, sokszor progresszív izomgyengeség jellemzi, mely a proximális izomcsoportokat többnyire jobban érinti, mint a disztálisokat, bár előfordulhat generalizált izomgyengeség is, akár a légző izmok érintettségével, s nemritkán kardiomyopátiával. Elfőrdul, hogy neuropátia, és központi idegrendszeri tünetként progresszív külső szemizom bénulás, görcsök, mentális elmaradás, süketség, ataxia társulnak. Mindkét tünetegyüttes előfordulhat mind a gliko(geno)lízis (a), mind a zsírsav oxidáció (b), mind pedig az oxidatív foszforiláció (c) zavaraiiban (2. ábra).

### **1. Akut, reverzibilis, intermittáló tünetegyüttes**

– terhelhetetlenség, izomgörcsök, izompusztulás, myoglobínúria

a) foszforiláz, foszforiláz b kináz, foszfofruktokináz, glicerín-P kináz/mutáz, LDH

b) CPT-II, VLC/SCH-acil-CoA dehidrogenáz, trifunkciós fehérje

c) komplex II, koenzim Q10

### **2. Állandó/progresszív gyengeség**

- proximális>disztális, generalizált+légző izom, ±kardiomyopátia

± neuropátia, PEO, görcs, elmaradás, süketség, ataxia

a) savanyú maltáz, elágazás bontó, elágaztató enzim, aldoláz

b) VLC/LC/SC-acil-CoA dehidrogenáz, trifunkciós fehérje, II. típusú glutársav acidúria, karnitin transzporter

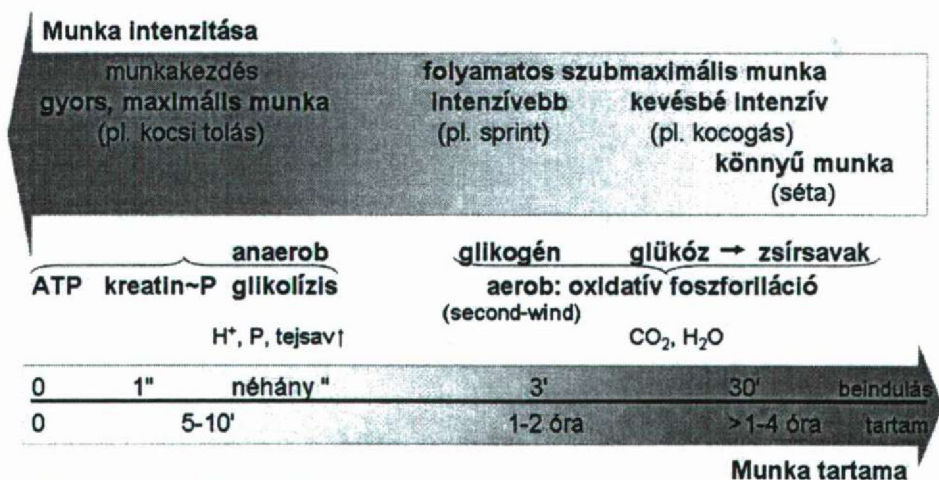
c) komplex I, citokróm oxidáz, multiplex mtDNS deléció, mtDNS depléció szindróma

## **2. ábra. Metabolikus izom tünetegyüttesek**

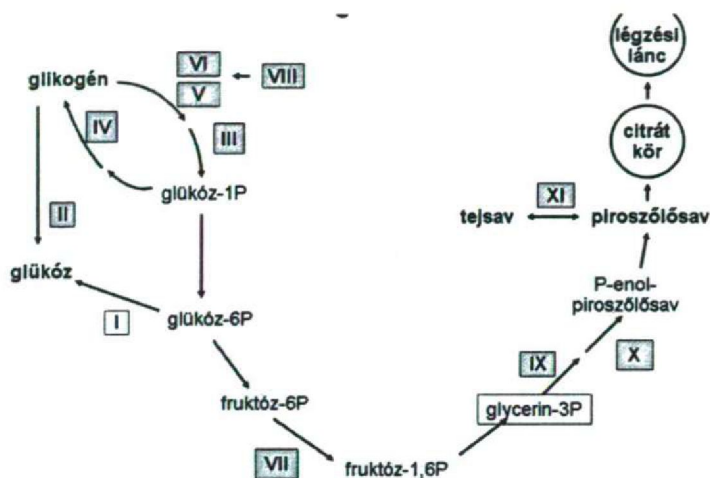


Hogy a rendelkezésre álló energiaforrásokból az izomzat éppen melyiket használja, függ az anyagcsere folyamatok sajátosságaitól, a diéta alapján rendelkezésre álló forrástól, valamint az aktuális munka intenzitásától és tartamától. Nyugalomban az energiaszükséglet nagy részét a zsírok biztosítják. Munkakezdéskor, valamint maximális intenzitású, izometriás izomkontrakció során (pl. autó tolása, súlyemelés) a kis mennyiségben rendelkezésre álló ATP, valamint a szintén csak néhány másodpercig kitartó makroerg kreatin-foszfát tartalék, majd a glikolízis anaerob szakasza kerülnek felhasználásra. 5–10 perc erő kifejtés után azonban – részben a kialakuló acidózis, foszfát- és tejsav szintemelkedés következtében – fáradás következik be. Folyamatos, szubmaximális munkában oxidatív folyamatok indulnak be. Az intenzívebb szakban (pl. sprintfutás) a glikogenolízis a fő szerep, kevésbé intenzív izommunkában (pl. kocogás) 1–2 óra múlva fokozatosan a zsírok szolgáltatják az energiát. Hasonlóan, könnyű munkában (pl. séta) is főként zsírokat égetünk (3. ábra). Mindennek ismerete azért fontos, mert az, hogy milyen munkafázisban jelentkezik tünet, fontos támpontot jelenthet az érintett katabolikus folyamat behatárolására. Érdekes jelenség a „második-menet” (second-wind) fenomen: glikolízis zavarban a beteg a szubmaximális munka korai szakát nem bírja, de kis pihenés után – amikor a zsírok  $\beta$ -oxidációja beindul – már újra képes dolgozni.

Üzemanyag: tulajdonsága/diéta  
Munka: intenzitása, tartama



3. ábra. Energiaforgalom



**4. ábra.**  
**Glikogenózisok**

A szénhidrát lebontási zavarok közül a VIII. (foszforiláz b kináz), az V. (myofoszforiláz), a VII. (foszfo-fruktokináz), a IX. (glicerín-P kináz), a X. (glicerín-P mutáz) és a XI. (tejsav dehidrogenáz) glikogenózisok (4. ábra) akut, reverzibilis, intermittáló tünetegyüttesel járnak, a már említett jellegzetes tünetekkel. A szérum CK legtöbbször emelkedett, LDH hiány (XI.) esetén a tejsav is magas. Az EMG lehet normális, máskor myopátiás, emellett myofoszforiláz hiányban (V.) fibrillációs és myotóniás jeleket is mutat. Az izom szövettani vizsgálatok változó mértékű glikogén lerakódás figyelhető meg, főleg szubsarkolemmálisan. Az egyes enzimdefektusok specifikus enzimfestéssel mutathatók ki.

Az intermittáló tünetegyüttes mellett foszforiláz b kináz (VIII.), myofoszforiláz (V.) és foszfo-fruktokináz (VII.) defektus gyermek vagy felnőttkori fellépés esetén jelentkezhet proximális túlsúlyú állandó, progresszív gyengeséggel is.

Egyéb szervi érintettség főként foszforiláz b kináz (VIII.) és foszfo-glicerín kináz (IX.) defektusra jellemző, előbbinél beginus hepatopátia, és gyakran fatális kardiomyopátia, utóbbinál hemolitikus anémia és központi idegrendszeri tünetek (mentális retardáció, görcsök, sztrók).

A szénhidrát katabolizmus zavarai közül folyamatos, progresszív gyengeség a savi maltáz (más néven  $\alpha$ -glükozidáz) (II.), az elágazás bontó (III.), az elágaztató (IV.) és az aldoláz A (XII.) defektusra jellemző.

Savi maltáz hiány infantilis formájában vezető tünet a súlyos kardiomyopátia, mely miatt a betegek 2 éves kor előtt meghalnak, emellett hepatomegáliájuk is van. A juvenilis forma a második, harmadik



évtizedben fatális, adult típusa jobb indulatú, bár a proximális végtag izmok mellett a légző izmok itt is érintettek lehetnek.

Az elágaztató enzim hiányban gyermekkortól hepatopátia és kardiális tünetek észlelhetők, 70%-uknál a harmadik évtizedtől jelentkezik myopátia, főként a láb, az interosseus izmok érintettek, néha azonban mutathatnak intermittáló tünetegyüttest is. Jellemző a középarc hypoplázia.

Az elágaztató enzim hiány legsúlyosabb formájában kongenitális artrogripózisként jelenik meg, súlyos azonban a hypotóniával, gyengeséggel és kontraktúrákkal jellemzett infantilis típus is, mely progresszív májlézióval jár, valamint 4 éves kor körül fatális kimenetelű kardio-myopátiával.

A szérum CK ezekben a formákban is legtöbbször emelkedett (a IV. típusban lehet normális), EMG-vel myopátiás jelek, egyes esetekben denervációra utaló fibrilláció, máskor myotóniás jelenségek észlelhetők. A szövettanban vakuoláris myopátia, glikogén lerakódás mutatkozik, mely különösen II. és III. típusban súlyos.

### ***A zsírsav lebontás zavarai***

Nyugalomban és enyhe, közepes fokú munkavégzéskor az izom számára a zsírok jelentik a fő energiaforrást. Hasonló a helyzet éhezésben, ugyanis a glikogén tartalék néhány óra alatt kimerül: 24 óra múlva az energia 80%-a származik zsírsavakból. Az éhezésben keletkező ketontestek az agy számára különösen fontos energiaforrást jelentenek, mivel – szemben a zsírsavakkal – a vér-agy gáton átjutnak. Fontos, hogy a májban a zsírsavak 90%-ából normál esetben is ketontestek képződnek. A zsírsavak további jelentőségét a glukoneogenezisben betöltött szerepük adja. Ezen energiaforrás gyermekkori jelentőségét fokozza a magasabb alapanyagcsere (hőtermelés), a fejlődő agy magasabb energiaigénye és az energiatermelés enzimeinek alacsonyabb aktivitása.

A zsírsavak lebontása a mitokondriumokban történik, túlnyomóan  $\beta$ -oxidáció révén. A rövidebb láncú zsírsavak (SCFA: C4-6, MCFA: C8-10) szabadon átjutnak a sejt és mitokondrium membránokon, a hosszabb láncú zsírsavak (LCFA: C12-18) számára azonban aktív transzport folyamatra van szükség.

### ***Zsírsav oxidációs zavarok általános jellemzői***

A zsírsav oxidációs zavarok intermittáló tünetcsoportja a szénhidrát raktárak kimerülésekor – éhezés (>6–12 óra), elhúzódó (>1 óra) munka, hányás, láz – jelentkezik. A kialakuló tünetek nagyobb része ATP hi-

ányra vezethetők vissza, a leginkább energiaigényes szervek érintettek. Az izomzat részéről terhelés intolerancia, intermittáló gyengeség, izomfájdalom, izomgörcsök, súlyosabb esetben izompusztulás (CK emelkedés), myoglobinuria is kialakulhat.

Egyidejűleg sajátos metabolit eltérések is megfigyelhetők a vérben és vizeletben. Éhezésben a zsírsavak 20%-a a sejt mikroszómáiban  $\omega$ -oxidáció révén dikarboxi savakká alakul, melyek a továbbiakban  $\beta$ -oxidáció útján katabolizálódnak.  $\beta$ -Oxidációs defektusban ezen dikarboxi savak nem bomlanak le, hanem a vérben felszaporodnak, és a vizelettel ürülnek. A zsírsavak transzport zavarai azonban nem alakul ki dikarboxi-acidúria. Hasonló a helyzet a zsírsavakkal is, melyek karnitinhez kötődve mind a vérben, mind a vizeletben megjelennek (acyl-karnitinek), illetve kisebb részben glicinnel kötve is ürülnek a vizeletben. A vér szabad és össz karnitin szintje csökken. A felszaporodó dikarboxi savak másodlagos anyagcsere hatása, hogy gátolják a glukoneogenezist, a  $\beta$ -oxidációt, és a citrát-kör egyes enzimjeit is. Előbbire utalhat a szérumsav szintjének emelkedése a piroszólósav karboxiláz enzim másodlagos gátoltsága miatt. A kimerülő szénhidrát készletek miatti hypoglikémia a  $\beta$ -oxidáció zavara miatt csökkent ketontest képzéssel együtt a „hypoketotikus hypoglikémia” jellegzetes vérkémiail eltérés okozza. A szervezet a felszaporodó ADP-ből a monoadenylát ciklusban próbál további energiát termelni, emiatt a vér ammónia szintje is magasabb (a normál érték 2–4×-ese).

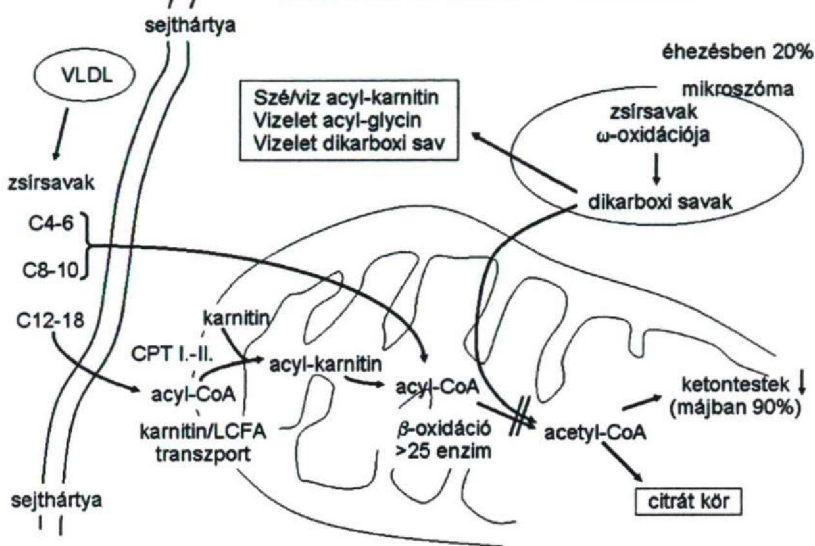
Ha az energiatermelés zavara a központi idegrendszert (kóma, görcsök) és a májat (GOT és GPT emelkedés) is érinti, az említett anyagcsere eltérésekkel együtt összességében Reye szindróma-szerű kép alakul ki („Reye-szerű szindróma”).

A zsírsav oxidációs zavarok más eseteiben a triglyceridek felhalmozódnak és lerakódnak a szkeletális és szívizomban, azok működése károsodik, progresszív lipid tárolási myopátia, illetve kardiomyopátia klinikai képe jelenik meg.

Az egyes enzimdefektusok részletes ismertetésüktől eltekintünk, a főbb vonásokat a 6. a diagnosztika főbb eszközeit a 7. ábrán mutatjuk be.



## Zsírsav oxidáció defektusban



5. ábra

		anyagcsere eltérések				szerv/szöveti érintettség				
		hypoket, hypoglik	karnitin	dikarb savak	Reye-szerű	izom	myoglobinuria	szív	egyéb szerv	SIDS
transzport	karnitin felvétel	+	+	Ø	+	+		+		
	CPT-I	+	+	Ø	+	+		+	vese	
	transzlokáz	+	+	Ø	+	+	+	+		+
	CPT-II		+	Ø		+	+++		pancr	
$\beta$ -oxidáció		+	+	Ø	+++	+	+	+	máj	+
	(V)LCAD	+	+	+	+	+	+	+++	máj	+
	trifunkciós enz.	+	+	+	+	+	+	+++	máj	+
	dienoil-R		+			+		+	agy	
	MCAD	+	+	+	+	+				+
	SCAD	+	+	+		+		+	agy	+
	SCHAD	+	+	+		+	+	+	máj	+
	ETF-Qo	+	+	+		+		+	agy	+

## 6. ábra

### 1. Klinikai kép

- gyakrabban: akut, intermittáló, ritkábban: krónikus
- provokáló tényező?

### 2. Labor

#### – az akut szakban, i. v. glükóz adása előtt!

- szérum glükóz (<3,3 mM/l), ammónia, CK, GOT, GPT, tejsav, vizelet keton
- szérum: teljes/szabad karnitin, acylkarnitinek (vér MS/MS), szabad zsírsavak
- vizelet: organikus savak, acylglcinek, acylkarnitinek (vizelet GC/MS)

### 3. Provokálás éheztetéssel kerülendő ↔ karnitin, fenilpropion terhelés

### 4. Izombiopszia – megfelelő előkészítés (anyagcsere vizsgálatok) után

- FM, EM, immunhisztokémia, biokémia
- lipid tárolási myopátia (hiányozhat)

### 5. Fibroblaszt – ha expresszálja a kérdéses enzimet

### 6. Molekuláris vizsgálatok

- Western blot: enzimhiány versus kinetikus zavar
- genetika

## 7. ábra

### *A piroszőlősav anyagcsere és az oxidatív foszforiláció zavarai Mitokondriális (encefalo)myopátiák*

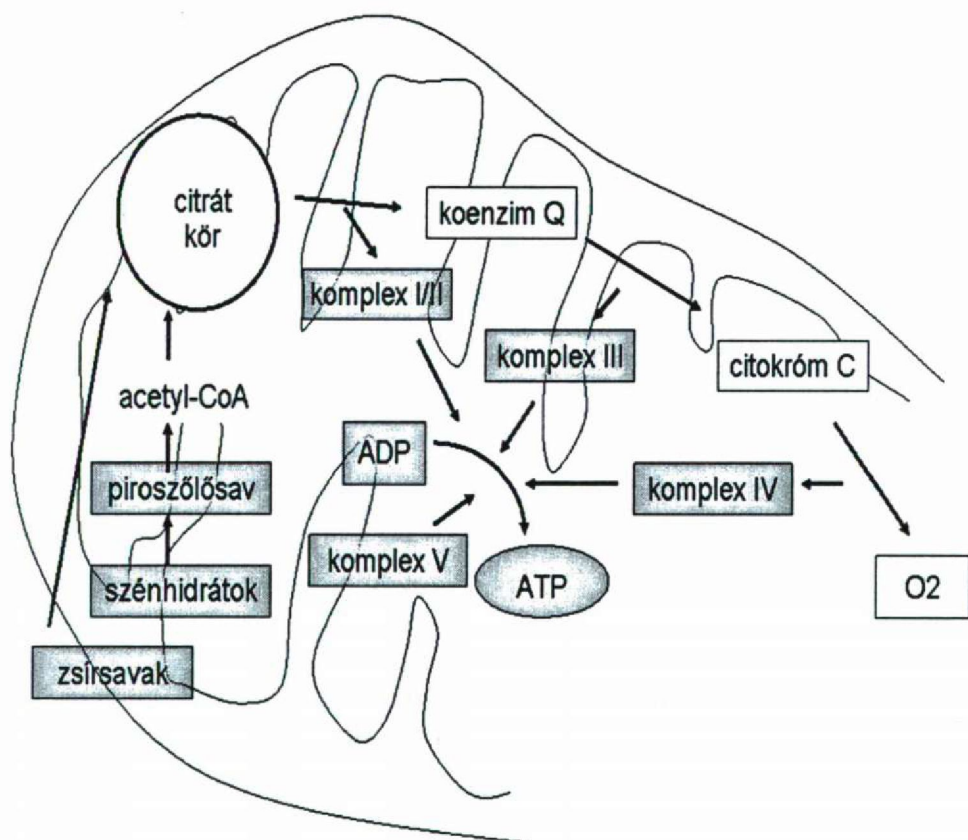
A szénhidrátok és zsírok (és csekély mértékben az aminosavak) lebontásából egyaránt piroszőlősav keletkezik, melynek további katabolizmusa a citrátkörben történik. Az ott keletkező redukált kofaktorok energiája a terminális oxidáció során épül be a végső energia szolgáltató ATP-be. Mindez a mitokondriumokban zajlik (8. ábra).

Bár az egyes genetikai hibák, enzimdefektusok klinikai megjelenése az eddig tárgyalt minden anyagcsere zavarban nagyfokú változékonyság



ságot, változatos több szervi érintettséget mutatott, különösen érvényes ez a piroszölősav anyagcsere és az oxidatív foszforiláció zavaraira, melyeket összefoglalóan mitokondriális encefalomyopátiáknak nevezzük. Bár ritkábbnak gondolnánk, irodalmi adatok szerint együttes prevalenciájuk 1:10 000-re tehető. Diagnosztikájukban jellegzetes klinikai tünetegyüttesekre, jellemző anyagcsere eltérésekre (legjellemzőbb a tejsav, esetenként piroszölősav emelkedés) és sajátos izomszöveti képre (az izomban módosított Gömöri-féle trikróm festéssel kimutatható „ragged red fibres”: „rongyos vörös rostok”), továbbá jól előkészített esetekben a mitokondriális, alkalmanként a nukleáris genom vizsgálatára hagyatkozunk.

Terjedelmi ok miatt megközelítő ismertetésüktől is eltekintünk, itt csak a 9. ábrára szorítkozunk.



## 8. ábra

	kezdet	öröklődés	terhel	szemmozgás	közp idegrendszer				más szerv	
			gyen		demencia	epi	atax	más	kardi	más
Leigh kór	cscs	mt,nuk	gy			+		tápl	+	
Pearson szindr.	gyer	sp		+	+		+	vak	+	anémia pankr
MERRF	serd	mt, sp	gy		+	+	+			
PEO	serd	mt,nuk,sp	t gy	+						
MELAS	<20 é	mt	t gy		+	+			+	
KSS	<20 é	sp		+	+		+	vak	+	vese
MNGIE	<20 é	nukl	gy	+			+			GI

### Rövidítések:

MERRF: Myoclonic Epilepsy with Ragged Red Fibers,

PEO: Progressive External Ophthalmoplegia,

MELAS: Mitochondrial myopathy, Encephalopathy, Lactic Acidosis, and Stroke-like episodes,

KSS: Kearns-Sayre Syndrome,

MNGIE: Mitochondrial Neuro Gastro Intestinal Encephalopathy

## 9. ábra

**Összefoglalóan:** intermittáló, vagy statikus/progresszív myopátiás tünetek jelentkezésekor

– elsősorban gliko(geno)lízis zavarra utal: kardiomyopátia, hepatopátia, gyarapodási zavar, sárgaság, hemolitikus anémia, „második menet” fenomen (second-wind phenomenon), ketotikus hypoglikémia társulása

– elsősorban lipid anyagcsere zavarra utal: éhezés, hideg, betegség provokáló szerepe, Reye-szerű epizódok, kóma, hirtelen csecsemőhalál (SIDS), hypoketotikus hypoglikémia, acidózis, karnitin hiány, dikarboxi sav acidúria társulása

– elsősorban mitokondriális betegség irányába tereli a gyanút: többszervi érintettség, központi vagy perifériás idegrendszeri érintettség, ataxia, alacsony termet, sükettség, retinopátia, ptózis, szemmozgás zavar, nyugalmi tejsav emelkedés, a tejsav/piroszölősav arány kóros értéke.